

Teriflunomida para primeira linha de
tratamento da esclerose múltipla
remitente recorrente

Nº 259
Abril/2017



medicamento

RELATÓRIO DE RECOMENDAÇÃO



2017 Ministério da Saúde.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da CONITEC.

Informações:

MINISTÉRIO DA SAÚDE

Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos

Esplanada dos Ministérios, Bloco G, Edifício Sede, 8º andar

CEP: 70058-900, Brasília – DF

E-mail: conitec@saude.gov.br

<http://conitec.gov.br>



CONTEXTO

Em 28 de abril de 2011, foi publicada a Lei nº 12.401 que dispõe sobre a assistência terapêutica e a incorporação de tecnologias em saúde no âmbito do SUS. Esta lei é um marco para o SUS, pois define os critérios e prazos para a incorporação de tecnologias no sistema público de saúde. Define, ainda, que o Ministério da Saúde, assessorado pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias – CONITEC, tem como atribuições a incorporação, exclusão ou alteração de novos medicamentos, produtos e procedimentos, bem como a constituição ou alteração de protocolo clínico ou de diretriz terapêutica.

Tendo em vista maior agilidade, transparência e eficiência na análise dos processos de incorporação de tecnologias, a nova legislação fixa o prazo de 180 dias (prorrogáveis por mais 90 dias) para a tomada de decisão, bem como inclui a análise baseada em evidências, levando em consideração aspectos como eficácia, acurácia, efetividade e segurança da tecnologia, além da avaliação econômica comparativa dos benefícios e dos custos em relação às tecnologias já existentes.

A nova lei estabelece a exigência do registro prévio do produto na Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) para que este possa ser avaliado para a incorporação no SUS.

Para regulamentar a composição, as competências e o funcionamento da CONITEC foi publicado o Decreto nº 7.646 de 21 de dezembro de 2011. A estrutura de funcionamento da CONITEC é composta por dois fóruns: Plenário e Secretaria-Executiva.

O Plenário é o fórum responsável pela emissão de recomendações para assessorar o Ministério da Saúde na incorporação, exclusão ou alteração das tecnologias, no âmbito do SUS, na constituição ou alteração de protocolos clínicos e diretrizes terapêuticas e na atualização da Relação Nacional de Medicamentos Essenciais (RENAME), instituída pelo Decreto nº 7.508, de 28 de junho de 2011. É composto por treze membros, um representante de cada Secretaria do Ministério da Saúde – sendo o indicado pela Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos (SCTIE) o presidente do Plenário – e um representante de cada uma das seguintes instituições: ANVISA, Agência Nacional de Saúde Suplementar - ANS, Conselho Nacional de Saúde - CNS, Conselho Nacional de Secretários de Saúde - CONASS, Conselho Nacional de Secretarias Municipais de Saúde - CONASEMS e Conselho Federal de Medicina - CFM.



Cabem à Secretaria-Executiva – exercida pelo Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde (DGITS/SCTIE) – a gestão e a coordenação das atividades da CONITEC, bem como a emissão deste relatório final sobre a tecnologia, que leva em consideração as evidências científicas, a avaliação econômica e o impacto da incorporação da tecnologia no SUS.

Todas as recomendações emitidas pelo Plenário são submetidas à consulta pública (CP) pelo prazo de 20 dias, exceto em casos de urgência da matéria, quando a CP terá prazo de 10 dias. As contribuições e sugestões da consulta pública são organizadas e inseridas ao relatório final da CONITEC, que, posteriormente, é encaminhado para o Secretário de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos para a tomada de decisão. O Secretário da SCTIE pode, ainda, solicitar a realização de audiência pública antes da sua decisão.

Para a garantia da disponibilização das tecnologias incorporadas no SUS, o decreto estipula um prazo de 180 dias para a efetivação de sua oferta à população brasileira.



LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA EM CADA BASE DE DADOS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	16
FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	16
FIGURA 3 - FLUXO DE IDENTIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO PARA INCORPORAÇÃO DA TERIFLUNOMIA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	27
FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS ENTRE OS TRATAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR CONSIDERANDO UMA INCORPORAÇÃO MODERADA DA TERIFLUNOMIDA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	28
FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS ENTRE OS TRATAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR CONSIDERANDO UMA INCORPORAÇÃO ALTA DA TERIFLUNOMIDA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.	28

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 – PREÇOS DO MEDICAMENTO TERIFLUNOMIDA PARA INCORPORAÇÃO NO SUS.	13
QUADRO 2 – RESULTADOS DE EFETIVIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E TERIFLUNOMIDA OBSERVADOS NO ESTUDO TENERE. REPRODUZIDO A PARTIR DE VERMERSCH ET AL, 2014.	19
QUADRO 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E TERIFLUNOMIDA OBSERVADOS NO ESTUDO TENERE. REPRODUZIDO A PARTIR DE VERMERSCH ET AL, 2014.	20
QUADRO 4 - RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE COMPARAÇÃO ENTRE TERIFLUNOMIDA E OUTROS MEDICAMENTOS ATIVOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR. REPRODUZIDO A PARTIR DE TRAMACE ET AL., 2015.	21
QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.	25
QUADRO 6 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR, DE ACORDO COM A ÚLTIMA NEGOCIAÇÃO DE PREÇO DO MS E PREÇO DE INCORPORAÇÃO APRESENTADO PELO DEMANDANTE.	26
QUADRO 7 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA	31

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO).	15
TABELA 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.	17
TABELA 3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA E REFERÊNCIAS RECUPERADAS EM CADA BASE DE DADOS.	17



Sumário

LISTA DE FIGURAS.....	V
LISTA DE QUADROS	V
LISTA DE TABELAS.....	V
1. RESUMO EXECUTIVO.....	7
2. CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
2.1. ASPECTOS CLÍNICOS E EPIDEMIOLÓGICOS DA CONDIÇÃO CLÍNICA.....	10
2.2. TRATAMENTO RECOMENDADO	11
3. A TECNOLOGIA	13
4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA	15
4.1. EVIDÊNCIA CLÍNICA.....	15
4.2. AVALIAÇÃO PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.....	22
5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA	25
6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO.....	27
7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS.....	29
8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO.....	31
9. IMPLEMENTAÇÃO	32
10. CONSIDERAÇÕES FINAIS	32
11. RECOMENDAÇÃO DA CONITEC.....	33
12. CONSULTA PÚBLICA.....	33
12.1. CONTRIBUIÇÕES SOBRE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO	34
12.2. CONTRIBUIÇÕES TÉCNICO-CIENTÍFICAS.....	38
12.3. AVALIAÇÃO GLOBAL DAS CONTRIBUIÇÕES.....	42
13. DELIBERAÇÃO FINAL	43
14. DECISÃO.....	43
15. REFERÊNCIAS.....	44



1. RESUMO EXECUTIVO

Tecnologia: Teriflunomida 14 mg (Aubagio®)

Indicação: Primeira linha de tratamento para pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente.

Demandante: Sanofi-Genzyme

Contexto: A esclerose múltipla é uma doença neurológica crônica, com acometimento progressivo do Sistema Nervoso Central. Apresenta prognóstico incapacitante e afeta todos os domínios de qualidade de vida do paciente. Incide usualmente em adultos jovens, especialmente do sexo feminino. A forma remitente recorrente corresponde a cerca de 85 % dos casos e é caracterizada pela alternância entre períodos de remissão e recidivas (surto). Estima-se em 30.000 o número de pacientes vivendo com EM no Brasil, sendo a metade já atendida pelo SUS, por meio de Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT). O PCDT atual preconiza para primeira linha de tratamento as betainterferonas e o glatirâmer, todos injetáveis. A proposta de incorporação da teriflunomida para primeira linha de tratamento da EMRR representa a introdução de um medicamento oral modificador do curso da doença já em estágio inicial para uma população elegível de cerca de 12.000 pacientes.

Pergunta: A teriflunomida é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com EMRR comparada às betainterferonas e glatirâmer?

Evidências clínicas: A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da teriflunomida comparada às atuais opções de primeira linha para EMRR é baseada em um estudo aberto de superioridade em comparação direta, com a betainterferona 1a SC (estudo TENERE), e dois outros estudos de comparação indireta. Não foram encontradas diferenças significativas em relação a eficácia e segurança entre a teriflunomida e as betainterferonas ou glatirâmer. Questiona-se, entretanto, a limitação do número de estudos disponíveis, do tamanho da amostra e consequente poder estatístico para identificar diferenças, caso exista. Não foi possível estimar o efeito da teriflunomida, seja ele positivo ou negativo.

Avaliação econômica: O demandante apresentou estudo de custo-minimização comparado à betainterferona 1a SC 44 mcg disponibilizada pelo SUS. O preço proposto pelo demandante é de R\$ 70,62 por comprimido, com posologia de um comprimido ao dia, resultando em custo de tratamento anual de R\$ 25.776,67 por paciente. Atualmente, a terapia de menor custo para primeira linha de tratamento da EMRR é a betainterferona 1b (300 mcg), com custo anual de R\$ 15.236,58 por paciente. A análise de sensibilidade foi conduzida de forma determinística e



univariada, com cenários de $\pm 15\%$ no valor de todos os parâmetros: custo com os medicamentos e monitorização. Os custos com medicamentos foi o parâmetro mais sensível.

Avaliação de Impacto Orçamentário: O impacto orçamentário, na perspectiva do SUS, considerou dados epidemiológicos da EM e estimativas de cobertura dos pacientes atendidos pelo SUS a partir do DATASUS. A população alvo para primeira linha foi estimada em 12.151 pacientes. O cenário base de incorporação considerou a média da difusão observada em outros países, de 4,9%, 7,2%, 8,9%, 10,5% e 11,4% nos 5 primeiros anos. Um cenário de difusão mais agressiva considerou o dobro desses valores. O demandante estimou um impacto orçamentário incremental de R\$ 8.180.202, ou 0,61%, em 5 anos no caso base e de R\$ 33.801.803, ou 2,52%, no cenário alternativo de maior difusão. Entretanto, não ficou claro como seria o fluxo dos pacientes nessa primeira linha de tratamento com três opções terapêuticas.

Experiência Internacional: A teriflunomida para EMRR já foi avaliada por agências de ATS do Reino Unido (NICE e SMC), Canadá (CADTH), Austrália (PBAC) e Alemanha (IQWiG). NICE e SMC concluíram que a efetividade da teriflunomida comparada a betainterferona 1a SC permanece não esclarecida, mas decidiram pela incorporação no sistema de saúde do Reino Unido após negociação de preço com o fabricante. O CADTH considerou que não se pode inferir equivalência ou não-inferioridade a partir dos resultados não significativos observados no estudo TENERE. A falta de mascaramento, as diferenças entre os grupos no início do tratamento e em relação aos motivos para sua interrupção podem ter enviesado o resultado do estudo, de acordo com o CADTH. O PBAC considerou as limitações metodológicas, mas assumiu um resultado de não inferioridade da teriflunomida comparada à betainterferona 1a SC. A teriflunomida foi incorporada mediante esquema de risco compartilhado, protocolização e autorização prévia. A agência alemã IQWiG avaliou o estudo TENERE como de elevado risco de viés e não descartaram uma possível inferioridade da teriflunomida frente à betainterferonas, concluindo pela ausência de benefício adicional comprovado em relação às terapias já disponíveis.

Monitoramento do Horizonte Tecnológico: Foram localizados 14 medicamentos em fase clínica 3 ou 4 com potencial para entrada no mercado brasileiro com indicação para esclerose múltipla. Desses, 12 são para EMRR e 8 deles com via de administração oral.

Recomendação inicial da CONITEC: Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 51ª reunião ordinária, recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar contrária à incorporação.



Consulta pública: Por meio da Consulta Pública nº 01/2017 entre os dias 20/01/2017 e 08/02/2017, foram recebidas 56 contribuições técnico-científicas e 807 contribuições de experiência ou opinião. Após apreciação das contribuições encaminhadas pela sociedade e novas análises realizadas, sobretudo, em relação a não inferioridade da teriflunomida em comparação aos medicamentos betainterferona e acetato de glatirâmer e nova proposta de preço compatível com estes comparadores, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.

Deliberação Final: Recomendar a incorporação da teriflunomida para pacientes com esclerose múltipla, condicionado à atualização do PCDT e negociação de preço com o fabricante. Foi assinado o registro de deliberação 241/2017. A recomendação será encaminhada para decisão do Secretário da SCTIE.

Decisão: Incorporar a teriflunomida para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde – SUS, dada pela Portaria nº 19, publicada no DOU nº 77, do dia 24 de abril de 2017, seção 2, pág. 57.



2. CONDIÇÃO CLÍNICA

2.1. Aspectos clínicos e epidemiológicos da condição clínica

A esclerose múltipla (EM) é uma doença neurológica crônica, com fundo autoimune, e de etiologia desconhecida. O acometimento progressivo do Sistema Nervoso Central (SNC) tem caráter incapacitante e afeta todos os domínios de qualidade de vida do indivíduo. A manifestação da doença ocorre mais frequentemente em adultos jovens, entre 20 e 40 anos, com predomínio do sexo feminino (2:1) (1,2).

A forma mais comum da doença é a remitente recorrente (EMRR), compreendendo cerca de 85 % dos casos de EM. A EMRR é caracterizada pela alternância entre períodos de remissão (doença estável) e recidivas, quando ocorre a exacerbação dos sintomas. Há ainda a possibilidade de progressão para a forma secundariamente progressiva (EMSP), em que não há períodos de remissão e os danos neurais vão-se acumulando com o passar do tempo. Uma pequena parcela de pacientes (cerca de 10 a 15 %) pode apresentar a forma primariamente progressiva (EMPP), em que a progressão da doença ocorre de forma contínua, sem alternância com períodos de remissão (3).

Os sintomas mais comuns são neurite óptica, paresia ou parestesia de membros, disfunções da coordenação e equilíbrio, mielites, disfunções esfinterianas e disfunções cognitivo-comportamentais, de forma isolada ou em combinação. O diagnóstico é realizado com base na apresentação clínica e alterações identificadas por meio de ressonância magnética nuclear. As características a serem observadas compreendem os critérios de McDonald, amplamente adotados no mundo e também no Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla do Ministério da Saúde (2,3).

Após o diagnóstico, o nível de incapacidade é classificado de acordo com a Escala Expandida do Estado de Incapacidade (*Expanded Disability Status Scale* - EDSS), utilizada tanto para o estadiamento da doença quanto para a monitorização e acompanhamento do tratamento. A EDSS compreende vinte itens com escores que variam de 0 a 10, com pontuação que aumenta meio ponto conforme o grau de incapacidade do paciente (3).

A população mundial vivendo com EM foi estimada em 2,8 milhões de pessoas, com prevalência no Brasil de cerca de 30 mil pacientes (4). A Associação Brasileira de Esclerose Múltipla (Abem) estima em 35 mil o número de brasileiros com EM atualmente (5).



2.2. Tratamento recomendado

O tratamento para esclerose múltipla tem como objetivos a melhora sintomática, a diminuição da frequência e gravidade das recidivas e a redução do número de internações hospitalares (3). No âmbito do SUS, as ações de atenção às pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente e secundariamente progressiva tem sido continuamente atualizadas a partir da avaliação de novas evidências e registro sanitário de novas opções terapêuticas para essa indicação.

A versão mais recente do Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas para esclerose múltipla do Ministério da Saúde preconiza como primeira linha de tratamento as betainterferonas subcutâneas 1a (22 mcg e 44 mcg, com administração 3 vezes por semana) e 1b (300 mcg, com administração de 48 em 48 horas) e acetato de glatirâmer (20 mg, subcutâneo, 1 vez ao dia) para os novos tratamentos. A escolha entre as três opções é definida de acordo com o intervalo de administração e perfil de efeitos adversos que mais se adequem ao paciente. Para os casos de baixa adesão à via subcutânea, pode-se utilizar o medicamento azatioprina em monoterapia (2 mg/kg/dia, por via oral, 1 vez ao dia). Entretanto, essa alternativa apresenta eficácia inferior às demais (3).

O próximo medicamento na linha terapêutica é o natalizumabe (300 mg, por via intravenosa, 1 vez ao mês). Sua indicação ocorre apenas após falha terapêutica tanto às betainterferonas quanto ao glatirâmer. Dessa forma, se o paciente iniciar o tratamento com glatirâmer e houver falha terapêutica, este deve ser substituído por uma betainterferona. Se esta também falhar, deve-se trocá-la por natalizumabe. Em outro cenário, se o paciente iniciou o tratamento com uma betainterferona e houve falha terapêutica, esta deve ser substituída por glatirâmer. Em caso de nova falha terapêutica, recomenda-se a troca para natalizumabe (3).

O medicamento fingolimode (0,5 mg, por via oral, uma vez ao dia) também poderá ser indicado para pacientes com EMRR que tenham apresentado recidivas incapacitantes na vigência de uso de betainterferonas ou glatirâmer e que tenham contra-indicação ao uso de natalizumabe (3).

A falha terapêutica, determinante para a troca entre os medicamentos, é definida no PCDT como *“dois ou mais surtos num período de 12 meses, de caráter moderado ou grave (com sequelas ou limitações significativas, pouco responsivas à pulsoterapia) ou evolução do EDSS em 1 ponto, ou progressão significativa de lesões em atividade da doença”*. Também é



considerado critério para a interrupção do tratamento o surgimento de efeitos adversos intoleráveis, após considerar todas as medidas para sua atenuação (3).

Durante o período de surtos (recidivas), preconiza-se ainda a administração de metilprednisolona (1 g/dia, por via intravenosa), por um período de 3 a 5 dias, durante o qual se deve suspender o uso de outros medicamentos (3).



3. A TECNOLOGIA

Teriflunomida é um agente imunomodulador e anti-inflamatório. Seu mecanismo de ação ocorre por meio do bloqueio da proliferação de linfócitos ativados, os quais seriam a causa da inflamação e dano à mielina no sistema nervoso central (6).

Tipo: MEDICAMENTO

Princípio Ativo: Teriflunomida

Nome comercial: Augabio®

Fabricante: Sanofi-Genzyme

Indicação aprovada na Anvisa: Tratamento de pacientes com as formas recorrentes de esclerose múltipla para reduzir a frequência das exacerbações clínicas e para retardar o acúmulo de incapacidade física.

Indicação proposta pelo demandante: Primeira linha de tratamento para pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente.

Posologia e Forma de Administração: 1 comprimido de 14 mg, uma vez ao dia, administrada pela via oral, com ou sem alimentos.

Patente: patente da teriflunomida atualmente em processo de análise pelo Instituto Nacional da Propriedade Industrial (INPI).

Preço proposto para incorporação:

QUADRO 1 – PREÇOS DO MEDICAMENTO TERIFLUNOMIDA PARA INCORPORAÇÃO NO SUS.

APRESENTAÇÃO	Preço proposto para a incorporação ^{*i}	Preço Máximo de Venda ao Governo (PMVG 0%) ^{**}
Comprimido revestido, 14 mg, caixa com 30 unidades	R\$ 2.118,63	R\$ 3.475,19

*Preço apresentado pelo demandante.

**PMVG 0% de 20/10/2016.

Contraindicações: Pacientes com insuficiência hepática grave; pacientes com hipersensibilidade conhecida à teriflunomida, leflunomida ou a qualquer um dos componentes da formulação; mulheres grávidas, ou mulheres com potencial de engravidar e que não

ⁱ Ver nova proposta de preço apresentada pelo demandante na Consulta Pública.



estejam utilizando métodos contraceptivos confiáveis, durante o tratamento com teriflunomida e por todo o tempo em que o nível plasmático esteja acima de 0,02 ml/L.

Precauções: durante o tratamento, deve-se monitorar a pressão sanguínea (potencial para aumento) e sintomas de infecção, incluindo avaliação de hemograma antes de iniciar o tratamento e durante a terapia.

Eventos adversos da classe medicamentosa: reações adversas mais frequentes foram cefaleia, diarreia, náusea, alopecia e aumento da enzima alanina aminotransferase (ALT).

De acordo com o demandante, a solicitação de incorporação da teriflunomida se justifica por uma necessidade médica não atendida pelas opções terapêuticas de primeira escolha do atual PCDT. Essa nova opção teria como objetivo “melhorar a adesão do paciente a terapia ao longo prazo”, um fator importante para o sucesso no tratamento de doenças crônicas. Assim, a teriflunomida ofereceria eficácia e maior tolerabilidade e conveniência aos pacientes.



4. ANÁLISE DA EVIDÊNCIA CIENTÍFICA

Demandante: Sanofi-Genzyme

Data da solicitação: 31/08/2016

O objetivo desta seção é analisar as evidências científicas apresentadas pela Sanofi-Genzyme sobre eficácia, segurança, custo-efetividade e impacto orçamentário da teriflunomida como opção para primeira linha de tratamento de pessoas com esclerose múltipla remitente recorrente, visando a avaliar sua incorporação no Sistema Único de Saúde.

4.1. Evidência Clínica

O demandante conduziu uma revisão de literatura em busca de ensaios clínicos controlados randomizados fase III ou revisões sistemáticas para apresentar os dados de eficácia e segurança da teriflunomida no tratamento de pacientes adultos com esclerose múltipla. A pergunta de pesquisa para busca e seleção de evidências foi estruturada conforme apresentado na Tabela 1.

TABELA 1 - PERGUNTA ESTRUTURADA APRESENTADA PELO DEMANDANTE (PICO).

População	Pacientes com idade superior a 18 anos com esclerose múltipla e curso clínico de surtos, com ou sem progressão e pontuação menor ou igual a 5,5 na EDSS
Intervenção (tecnologia)	teriflunomida
Comparação	Placebo ou outros medicamentos com controle ativo da primeira linha de tratamento da EMRR (interferonas e acetato de glatirâmer)
Desfechos (Outcomes)	Tempo até a falha do tratamento, taxa anualizada de surtos, progressão da doença e segurança
Tipo de estudo	ensaios clínicos randomizados fase III ou revisões sistemáticas

FORTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

Pergunta elaborada pelo demandante: O uso de teriflunomida é eficaz e seguro no tratamento de EMRR?

A busca na literatura científica foi conduzida até 7 de julho de 2016 nas bases de dados Medline (via Pubmed), Biblioteca Cochrane, LILACS (via BVS) e no repositório do Centre for Reviews and Dissemination (CRD). As estratégias de busca foram construídas a partir dos termos: “*teriflunomide*”, “*clinical trial*”, “*randomized clinical trial*” e “*systematic review*”. As



estratégias de busca para cada base de dados estão reproduzidas na Figura 1, conforme apresentado pelo demandante.

Base	Termos
Medline (via Pubmed)	Teriflunomide AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] OR Randomized Controlled Trial[ptyp] OR systematic OR random*)
The Cochrane Library	Revisões sistemáticas Cochrane (CDSR): teriflunomide Ensaio clínico (Central): teriflunomide
Centre for Reviews and Dissemination (CRD)	Teriflunomide
Scielo	Teriflunomide AND (clinical trial OR randomized clinical trial)

FIGURA 1 - ESTRATÉGIAS DE BUSCA EM CADA BASE DE DADOS APRESENTADAS PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

A seleção dos estudos foi realizada por dois avaliadores independentes, com divergências decididas por um terceiro revisor. O fluxograma completo da busca e seleção dos estudos apresentado pelo demandante está reproduzido na Figura 2.

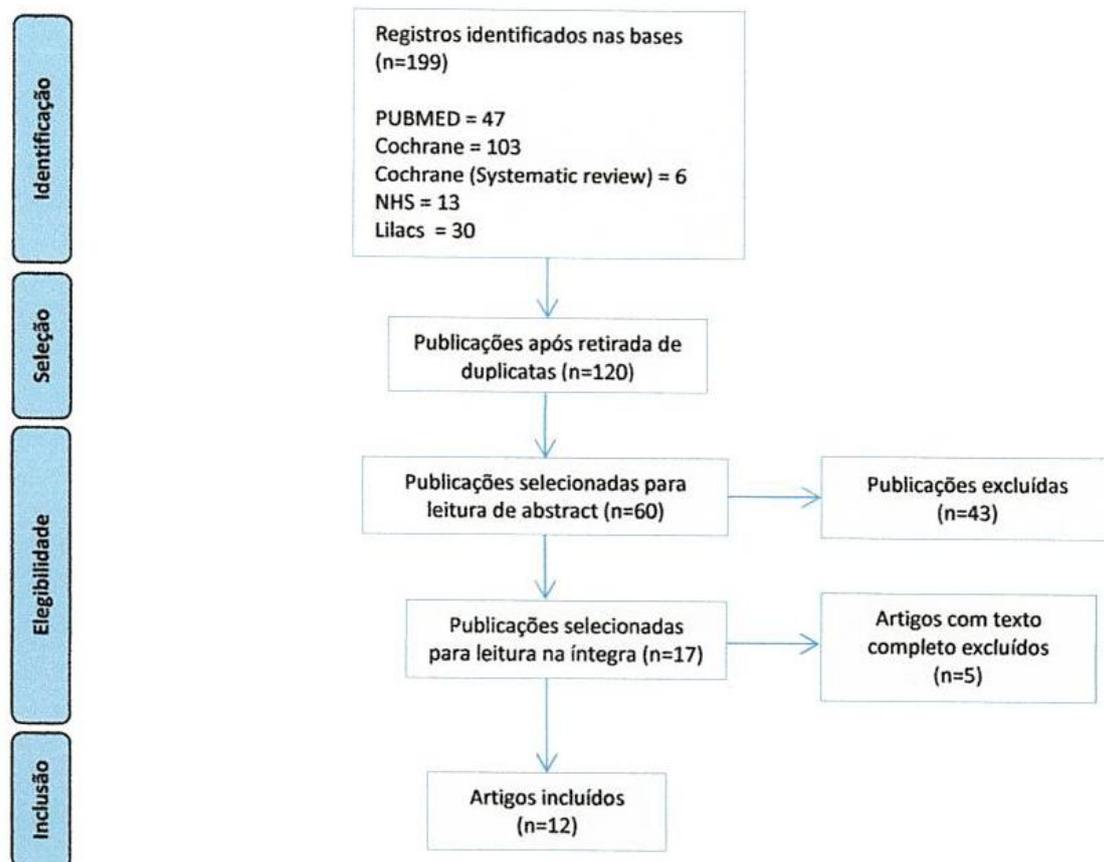


FIGURA 2 - FLUXOGRAMA DA BUSCA E SELEÇÃO DOS ESTUDOS APRESENTADO PELO DEMANDANTE. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.



Ao final o demandante incluiu 12 referências, sendo 6 ensaios clínicos randomizados (7–12), 3 revisões sistemáticas (13–15) e 3 estudos de comparação indireta (16–18). O demandante não apresentou avaliação de risco de viés dos estudos incluídos.

Além dos estudos apresentados pelo demandante, a Secretaria-Executiva da CONITEC considerou relevante a realização de nova busca na literatura por artigos científicos, uma vez que não há coincidência entre as informações apresentadas na estratégia de busca e o fluxograma de seleção dos estudos do demandante. A nova busca teve por base a pergunta de pesquisa derivada da Tabela 2.

TABELA 2 - PERGUNTA ESTRUTURADA ELABORADA PELA SECRETARIA-EXECUTIVA DA CONITEC.

População	Pacientes adultos com esclerose múltipla remitente recorrente
Intervenção (tecnologia)	teriflunomida
Comparação	Betainterferonas ou acetato de glatirâmer
Desfechos (Outcomes)	Frequência de recidivas, prevenção da progressão da doença, qualidade de vida, adesão, frequência e gravidade de eventos adversos
Tipo de estudo	ensaios clínicos randomizados fase III ou revisões sistemáticas ou estudos observacionais comparativos

Pergunta elaborada pela Secretaria-Executiva da CONITEC: A teriflunomida é eficaz, segura e custo-efetiva para o tratamento de primeira linha de pacientes adultos com EMRR comparada às betainterferonas e glatirâmer?

A busca na literatura foi conduzida em 03 de novembro de 2016 nas bases de dados Pubmed (via Medline), LILACS (via BVS), Biblioteca Cochrane e repositório do Centre for Reviews and Dissemination (CRD). A estratégia de busca em cada base de dados e o número de referências recuperadas estão apresentados na Tabela 3.

TABELA 3 - ESTRATÉGIA DE BUSCA E REFERÊNCIAS RECUPERADAS EM CADA BASE DE DADOS.

Base de dados	Estratégia de busca	Referências recuperadas
Pubmed	"teriflunomide"[Supplementary Concept] OR "teriflunomide"[All Fields] OR aubagio[All Fields]	279
LILACS	"teriflunomide" OR "aubagio"	0
Biblioteca Cochrane	#1 teriflunomide #2 aubagio #3 #1 OR #2	14*
CRD	(TERIFLUNOMIDE) OR (AUBAGIO)	14

*Cochrane reviews e Other reviews.

Após remoção das duplicatas e triagem por título e resumo, 25 referências foram selecionadas para leitura do texto completo. Ao final, foram incluídos apenas estudos de



comparação direta ou indireta da teriflunomida com os medicamentos já disponibilizados pelo SUS para primeira linha de tratamento da EMRR, ou seja, betainterferonas e acetato de glatirâmer. Foram eles: estudo TENERE, de comparação direta com a betainterferona 1a SC 44 mcg (7); estudo de Zagmutt & Carrol (2015), de comparação indireta (Comparação de Múltiplos Tratamentos em estatística Bayesiana) de eventos adversos, incluindo uma comparação entre teriflunomida e glatirâmer (18); e o estudo de Tramace e colaboradores (2015), também uma comparação indireta (meta-análise em rede em estatística frequentista), que estimou a eficácia e tolerabilidade da teriflunomida em comparação aos medicamentos ativos (16). A meta-análise de comparação indireta conduzida por Fogarty e colaboradores (2016) apresentou os resultados apenas em comparação ao placebo e não entre os medicamentos (17). Dessa forma, ele não foi incluído para análise.

- Estudo TENERE (7)

A eficácia, segurança e tolerabilidade da teriflunomida (14 mg, uma vez ao dia) foram comparadas à betainterferona 1a SC (Rebif®) (até 44 mcg, três vezes por semana) em pacientes com EM em um estudo multicêntrico e randomizado. Foram incluídos pacientes adultos com diagnóstico confirmado e que tenham apresentado recidiva com ou sem progressão e pontuação até 5,5 no EDSS (incapacidade moderada) no recrutamento. Para a randomização, os pacientes precisavam estar a pelo menos 30 dias sem recidiva. Foram excluídos pacientes que já tenham recebido os medicamentos em estudo ou que tenham utilizado outras interferonas ou glatirâmer nos 3 meses anteriores ao início do estudo.

A randomização foi estratificada por região (Américas, Europa ocidental, Europa oriental e África) e pontuação do EDSS no baseline (menor que 3,5 e maior que 3,5). A comparação entre teriflunomida e betainterferona foi feita sem mascaramento para pacientes e médico responsável pelo acompanhamento. Apenas o neurologista responsável pela avaliação dos desfechos de funcionalidade e EDSS não tinha conhecimento do tratamento de cada participante. A administração de cada medicamento foi de acordo com as recomendações de posologia preconizadas em bula.

O desfecho primário considerado para o cálculo do tamanho da amostra foi o tempo até a falha, definido como a primeira ocorrência de recidiva confirmada ou descontinuação permanente do tratamento por qualquer causa. Os critérios para confirmação da recidiva foram: surgimento de novo sinal ou sintoma clínico, ou agravamento clínico de sinal ou



sintoma que estava estável por pelo menos 30 dias, mas que persistiu por pelo menos 24 horas, sem febre. A confirmação da recidiva foi conduzida por médico sem mascaramento.

Os desfechos secundários foram frequência de recidivas durante o acompanhamento (ARR – taxa anualizada de surtos), mudanças na escala de fadiga relatada pelo paciente (FIS) e satisfação com o tratamento (TSQM). Diante do tamanho da amostra, tempo de acompanhamento e assumindo um resultado de 0,4 de ARR para a betainterferona 1a SC (IFNB-1a), o estudo só poderia identificar diferença estatística entre as intervenções se a redução relativa nesse desfecho fosse de pelo menos 36 %.

A população incluída na análise por intenção de tratar consistiu em 104 pacientes no grupo IFNB-1a e 111 pacientes no grupo teriflunomida 14 mg. A mediana do tempo de exposição foi de 60,1 semanas no grupo IFNB-1a e 64,2 semanas no grupo teriflunomida 14 mg. A adesão ao tratamento foi igualmente elevada em ambos os grupos: 97,6 % para IFNB-1a e 98,4 % para teriflunomida 14 mg.

Não foi encontrada diferença significativa no desfecho primário quanto ao tempo até a falha terapêutica. Utilizando o método de Kaplan-Meier, não houve diferença entre os grupos em relação à probabilidade de falha no tratamento em nenhuma das aferições programadas, referentes as semanas 24, 48 e 96. Nos desfechos secundários, não houve diferença em relação a taxa anualizada de surtos e fadiga. Houve diferença estatística em relação aos domínios de satisfação relativa a eventos adversos e conveniência, assim como na satisfação global com o tratamento, à favor da teriflunomida 14 mg. Não houve diferença em relação à satisfação com a efetividade do tratamento. Todas as medidas de satisfação foram aferidas apenas na semana 48. Os resultados de efetividade estão transcritos no Quadro 2.

QUADRO 2 – RESULTADOS DE EFETIVIDADE DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E TERIFLUNOMIDA OBSERVADOS NO ESTUDO TENERE. REPRODUZIDO A PARTIR DE VERMERSCH ET AL, 2014.

	IFNB-1a (n=104)	Teriflunomida 14 mg (n=111)
Probabilidade de falha terapêutica (IC 95%)		
<i>24 semanas</i>	0,30 (0,21 – 0,39)	0,24 (0,16 – 0,32)
<i>48 semanas</i>	0,37 (0,27 - 0,46)	0,33 (0,25 - 0,42)
<i>96 semanas</i>	0,44 (0,34 - 0,54)	0,41 (0,31 - 0,51)
<i>Hazard Ratio (IC 95%)</i>		0,86 (0,56 – 1,31)
Taxa anualizada de surtos (IC 95%)		
<i>Risco relativo (IC 95%)</i>	0,22 (0,11 – 0,42)	0,26 (0,15 – 0,44)
<i>Diferença de risco (IC 95%)</i>		0,04 (-0,11 – 0,19)
<i>Valor de p</i>		0,59
Fadiga (início à semana 48)		
<i>Diferença entre médias (mínimos quadrados, erro padrão)</i>		-5,00 (3,71)



<i>Valor de p</i>	0,18
Satisfação com a efetividade	
<i>Diferença entre médias (mínimos quadrados, erro padrão)</i>	3,84 (3,51)
<i>Valor de p</i>	0,28
Satisfação com eventos adversos	
<i>Diferença entre médias (mínimos quadrados, erro padrão)</i>	21,77 (2,69)
<i>Valor de p</i>	<0,0001
Satisfação com a conveniência	
<i>Diferença entre médias (mínimos quadrados, erro padrão)</i>	27,96 (3,34)
<i>Valor de p</i>	<0,0001
Satisfação global com o tratamento	
<i>Diferença entre médias (mínimos quadrados, erro padrão)</i>	7,84 (3,24)
<i>Valor de p</i>	0,02

O perfil de segurança e tolerabilidade também foi semelhante entre os grupos. No grupo teriflunomida 14 mg os eventos adversos mais comuns foram nasofaringite, diarreia, alopecia, parestesia e dor nas costas. Nos pacientes que receberam IFNB-1a, os mais comuns foram sintomas gripais, aumento na enzima ALT e dor de cabeça. O aumento na ALT foi a principal causa de interrupção do tratamento no grupo IFNB-1a. Os pacientes em uso de teriflunomida apresentaram maior elevação na pressão arterial quando comparados ao grupo IFNB-1a, mas sem necessidade de interrupção do tratamento. Um resumo dos resultados do perfil de eventos adversos está transcrito no QUADRO 3.

QUADRO 3 - RESULTADOS DE SEGURANÇA DA COMPARAÇÃO ENTRE BETAINTERFERONA 1A E TERIFLUNOMIDA OBSERVADOS NO ESTUDO TENERE. REPRODUZIDO A PARTIR DE VERMERSCH ET AL, 2014.

	IFNB-1a (n=101)	Teriflunomida 14 mg (n=110)
Eventos adversos, n (%)		
<i>Total</i>	97 (96)	102 (92,7)
<i>EA graves</i>	7 (6,9)	6 (5,5)
<i>EA relacionados a interrupção do tratamento</i>	22 (21,8)	12 (10,9)

- Zagmutt & Carroll, 2015 (18).

O estudo conduzido por Zagmutt e Carroll (2015) é uma revisão sistemática com comparação indireta dos eventos adversos de medicações para EMRR, incluindo glatirâmer e teriflunomida, tendo placebo como comparador comum. Uma meta-análise em rede utilizando



métodos Bayesianos foi utilizada para permitir comparações em pares a partir do corpo de evidências disponível.

A partir das análises estatísticas realizadas, os autores chegaram ao resultado de que teriflunomida 14 mg comparada a glatirâmer 20 mg apresenta três vezes mais chance de eventos adversos, embora com intervalo de credibilidade de 95% variando entre 0,87 e 7,53. Isso representa uma probabilidade de 96,4 % que a chance de eventos adversos seja maior nos pacientes que recebem teriflunomida 14 mg do que pacientes que recebem glatirâmer.

- Tramace e col., 2015 (16).

A revisão sistemática da Colaboração Cochrane incluiu todos os medicamentos ativos para EMRR em uma meta-análise em rede. As estimativas de risco relativo em relação aos desfechos de eficácia (frequência de recidivas e progressão da doença) e tolerabilidade (interrupção do tratamento devido aos eventos adversos) da teriflunomida em comparação aos medicamentos ativos indicados para primeira linha de tratamento do PCDT atual para EM estão transcritas no QUADRO 4. Cabe destacar que o efeito de cada intervenção foi considerado para análise independente da dose utilizada no estudo primário.

Foi encontrada diferença estatística apenas na comparação entre teriflunomida e IFNB-1a, no desfecho de tolerabilidade.

QUADRO 4 - RESULTADOS DA META-ANÁLISE EM REDE DE COMPARAÇÃO ENTRE TERIFLUNOMIDA E OUTROS MEDICAMENTOS ATIVOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR. REPRODUZIDO A PARTIR DE TRAMACE ET AL., 2015.

	Recidivas (RR, IC 95%)	Progressão (RR, IC 95%)	Tolerabilidade (RR, IC 95%)
12 meses			
Glatirâmer	0,94 (0,76 – 1,17)		0,97 (0,40 – 2,33)
Betainterferona 1a SC (Rebif®)	0,97 (0,79 – 1,17)		0,46 (0,28 – 0,78)
Betainterferona 1b SC (Betaferon®)	0,86 (0,47 – 1,58)		--
24 meses			
Glatirâmer	0,94 (0,79 – 1,14)	0,88 (0,65 – 1,18)	0,92 (0,54 – 1,58)
Betainterferona 1a SC (Rebif®)	0,97 (0,81 – 1,18)	0,98 (0,72 – 1,35)	1,23 (0,59 – 2,56)
Betainterferona 1b SC (Betaferon®)	0,97 (0,81 – 1,16)	0,91 (0,67 – 1,24)	1,33 (0,60 – 2,93)



4.2. Avaliação pela Secretaria-Executiva da CONITEC

O estudo TENERE, único de comparação direta entre teriflunomida e comparador ativo, é um ensaio clínico randomizado e multicêntrico, embora sem inclusão de centros no Brasil ou América do Sul. Apesar de inicialmente considerado como o desenho de estudo de maior qualidade metodológica, algumas considerações devem ser feitas quanto a aspectos que podem aumentar o risco de viés e comprometer o poder do estudo em identificar diferenças entre os grupos.

O processo de randomização, embora não questionável à priori, não evitou um desequilíbrio entre os grupos no início do tratamento. No grupo da teriflunomida 14 mg houve a inclusão de pacientes com as formas secundariamente progressiva (1 em 111) e primariamente progressiva (2 em 111), enquanto no grupo da IFNB-1a foram incluídos apenas pacientes com a forma remitente recorrente (104 pacientes). Também houve diferença, com significância estatística, em relação ao número de pacientes que já haviam utilizado algum dos outros medicamentos modificadores do curso da doença (MMCD), ou seja, glatirâmer ou outras betainterferonas, nos dois anos anteriores: 24 % no grupo da IFNB-1a e 11,7 % no grupo da teriflunomida. O processo de randomização ou o sigilo da alocação podem ter sido desviados.

Pelo menos 3 pacientes no grupo IFNB-1a já haviam utilizado outros dois MMCD e em pelo menos 16 pacientes a IFNB-1a seria sua segunda betainterferona. Ou seja, a IFNB-1a seria a segunda ou terceira betainterferona para um mesmo paciente, o que não seria indicado no protocolo atual do MS, assim como em outros *guidelines* internacionais. A resposta à IFNB-1a, portanto, poderia ser prejudicada nesses pacientes.

No resultado do desfecho primário, apesar da ausência de diferença estatística na *hazard ratio* (HR 0,86, IC 95 % 0,56 – 1,31), é importante considerar que a distribuição dos motivos, entre recaída ou interrupção do tratamento, foi diferente entre os grupos: 23,4 % (n = 26) no grupo da teriflunomida e 15,4 % (n = 16) no grupo da IFNB-1a foram considerados falhados devido a recaída (surto) confirmada. Enquanto 9,9 % (n = 11) no grupo da teriflunomida e 18,3 % (n = 19) no grupo da IFNB-1a interromperam o tratamento devido aos eventos adversos. Ou seja, o principal motivo da interrupção no grupo da teriflunomida foi a falta de eficácia, enquanto no grupo da IFNB-1a foram os eventos adversos.

O PCDT atual também considera que eventos adversos intoleráveis sejam considerados como falha terapêutica, com necessidade de interrupção do tratamento. Todavia, ressalta que esta conduta deve ser tomada apenas após considerar todas as medidas para sua atenuação, o



que não estava previsto no protocolo deste estudo. A continuidade do tratamento com IFNB-1a, portanto, pode ter sido prejudicada pela ausência de medidas para a reversibilidade dos eventos adversos observados.

Em relação aos desfechos secundários de eficácia, percepção de fadiga e satisfação com o tratamento, há que se ressaltar que se trata de desfechos subjetivos, relatados pelos pacientes, e portanto com alto risco de viés diante da característica aberta entre os grupos em comparação. Além da importante influência que a via de administração representa, não se pode afastar uma possível inclinação positiva em favor dos financiadores do estudo, fabricante da teriflunomida. Sabe-se que a satisfação com o tratamento vai muito além do medicamento prescrito, incluindo também a qualidade do serviço de saúde que é oferecido, o cuidado e empatia da equipe que atende o paciente, estrutura física disponibilizada, entre outros (19). Não é possível confirmar se a vinculação da medicação oral aos responsáveis pelo cuidado prestado ao paciente de fato interferiu na percepção de satisfação com o tratamento, mas esse questionamento faz aumentar o risco de viés desse desfecho.

Ademais, aponta-se que a ausência de diferença estatística não implica em uma conclusão pela similaridade entre as intervenções. Não se pode negligenciar a possibilidade de que em amostras maiores ou em maior tempo de seguimento seja possível identificar esta diferença, caso exista. Nesse caso, o resultado poderia ser tanto por um desempenho superior quanto inferior da teriflunomida. Com os resultados atualmente disponíveis, não é possível afirmar pela superioridade, similaridade ou inferioridade da teriflunomida comparada à betainterferona 1a SCⁱⁱ.

Os estudos de comparação indireta reproduziram a limitação de estudos disponíveis com a teriflunomida. Na primeira comparação indireta, de avaliação de segurança, foram incluídos apenas dois estudos para subsidiar a comparação entre teriflunomida e glatirâmer, sendo um estudo com cada, comparado a placebo. O tempo de acompanhamento de ambos foi limitado a dois anos e foram considerados apenas eventos adversos totais, sem estratificação quanto ao tipo e severidade. Apesar de indicar um perfil de maior frequência de eventos adversos para teriflunomida, essa afirmação não pode ser feita com convicção.

ⁱⁱ Ver considerações apresentadas pelo demandante na consulta pública.



De forma semelhante são encontradas limitações na comparação indireta de Tramace e colaboradores (2015). O pequeno número de participantes dos estudos com teriflunomida pode ter impedido a identificação de quaisquer diferenças em relação aos comparadores ativos, seja de superioridade ou de inferioridade. Além disso, a desconsideração da dose dos medicamentos no momento da comparação pode ter influenciado o desfecho com significância estatística.



5. AVALIAÇÃO ECONÔMICA

O demandante apresentou um estudo de custo-minimização para a avaliação do uso da teriflunomida 14 mg para EMRR em comparação à betainterferona 1a SC 44 mcg disponibilizada pelo SUS. As características principais do estudo elaborado pelo demandante estão apresentadas no Quadro 5.

QUADRO 5 - CARACTERÍSTICAS PRINCIPAIS DO ESTUDO DE AVALIAÇÃO ECONÔMICA ELABORADO PELO DEMANDANTE.

PARÂMETRO	ESPECIFICAÇÃO
1. Tipo de estudo	Custo minimização
2. Tecnologia/intervenção	Teriflunomida 14 mg
3. Comparador	Betainterferona 1a SC 44 mcg
4. População-alvo	Primeira linha de tratamento para EMRR
5. Desfecho	Diferença de custos
6. Horizonte temporal	1 ano
7. Duração de cada ciclo	Não se aplica
8. Taxa de desconto	Não se aplica
9. Perspectiva	SUS
10. Modelo	Não se aplica
11. Tipos de custos	Diretos: medicamentos e monitorização
12. Quantidade anual dos medicamentos de acordo com a dose	Teriflunomida 14 mg: 365 comprimidos Betainterferona 1a SC 44 mcg: 156 unidades
13. Origem dos dados econômicos	SIGTAP e DOU
14. Origem dos dados de efetividade	Estudo TENERE
15. Razão de custo-efetividade incremental	Diferença de custo: -R\$3,63 por paciente por ano
16. Análise de sensibilidade	Determinística univariada, $\pm 15\%$
17. Resultado das análises de sensibilidade	Sensível ao preço dos medicamentos, com variação de $\pm R\$ 3.870,00$

Fonte: SANOFI-GENZYME, 2016.

Com base na evidência científica disponível, em que não foi comprovada superioridade da teriflunomida com os demais medicamentos de primeira linha para EMRR, o demandante assumiu eficácia e segurança equivalentes entre as opções terapêuticas e, portanto, optou por apresentar uma avaliação de custo-minimização. Deve-se apontar, entretanto, algumas limitações do estudo proposto.

A primeira limitação, resultado da avaliação da evidência científica disponível, é que a ausência de diferença estatística em um estudo de superioridade não implica na conclusão por uma equivalência entre as opções. É também possível observar que o demandante optou por uma comparação de custos com apenas uma das opções de primeira linha, a betainterferona 1a SC 44 mcg. Observa-se, no QUADRO 6, uma comparação com os custos da aquisição dos medicamentos de primeira linha atualmente recomendados no PCDT para EMRR, incluindo a presente solicitação de incorporação e preço proposto pelo demandante.



QUADRO 6 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR, DE ACORDO COM A ÚLTIMA NEGOCIAÇÃO DE PREÇO DO MS E PREÇO DE INCORPORAÇÃO APRESENTADO PELO DEMANDANTE.

Medicamento	Fornecedor	Valor Unitário (R\$)	Unidades anuais (por paciente)	Valor anual (por paciente)
Betainterferona 1A 6.000.000UI (22 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 134,27	156	R\$ 20.946,12
Betainterferona 1A 12.000.000UI (44 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 151,60	156	R\$ 23.649,60
Betainterferona 1B 9.600.000UI (300 mcg)	Bayer	R\$ 83,26	183	R\$ 15.236,58
Glatirâmer 20mg/mL	Teva	R\$ 54,34	365	R\$ 19.834,10
Teriflunomida 14 mg	Sanofi-Genzyme	R\$ 70,621	365	R\$ 25.776,67

Dessa forma, mesmo assumindo a similaridade entre as intervenções, ressalta-se a necessidade de apresentação de custo inferior aos comparadores para fazer jus a uma análise de custo-minimização. Portanto, para que a teriflunomida 14 mg se apresente como custo-efetiva para incorporação na primeira linha de tratamento da EMRR no SUS, o custo anual do tratamento deve ser inferior a R\$ 15.236,58, referente ao menor valor pago hoje pelo Ministério da Saúde, isento de ICMS.



6. ANÁLISE DE IMPACTO ORÇAMENTÁRIO

O demandante apresentou análise de impacto orçamentário considerando a incorporação da teriflunomida no SUS para pacientes com EMRR virgens de tratamento. Foram considerados apenas custos diretos, em uma perspectiva de 5 anos. Para a determinação da população alvo, foram considerados os dados epidemiológicos da EM a partir da literatura e a cobertura do SUS para tratamento de primeira linha a partir de dados do DATASUS. Estimaram-se 12.151 pacientes com EMRR elegíveis para o tratamento de primeira linha. O fluxo de identificação da população alvo está transcrito na Figura 3.

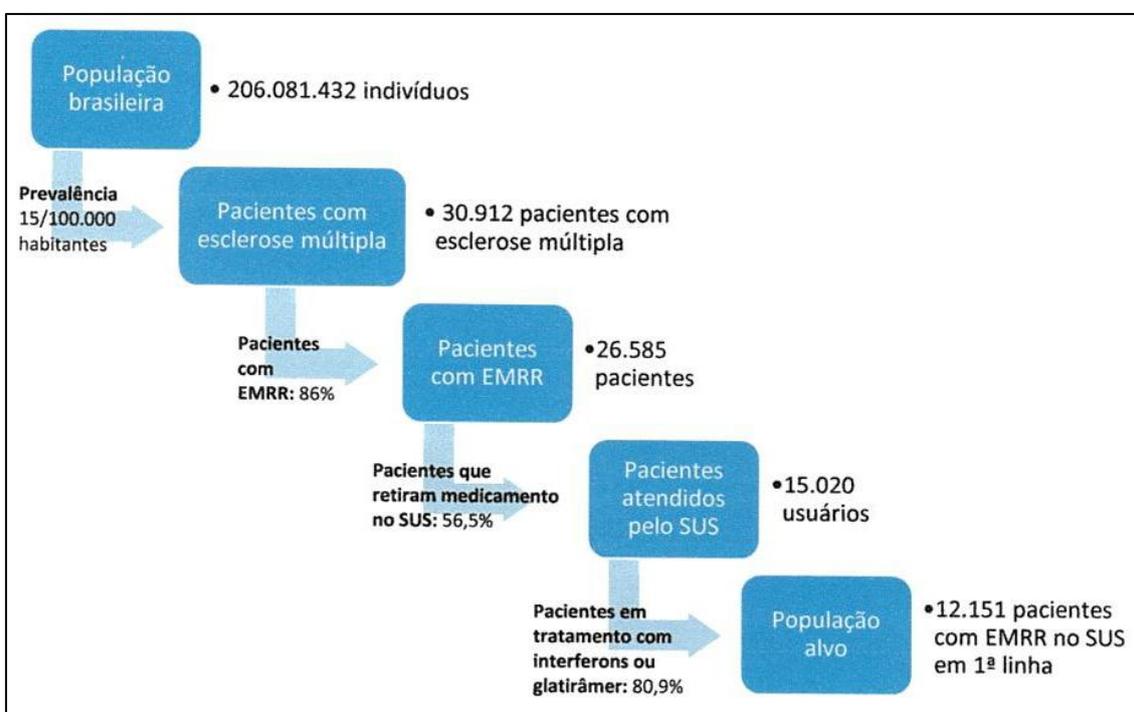


FIGURA 3 - FLUXO DE IDENTIFICAÇÃO DA POPULAÇÃO ALVO PARA INCORPORAÇÃO DA TERIFLUNOMIA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

A distribuição dos pacientes entre as terapias disponíveis considerou o perfil verificado entre 2013 e 2016. De acordo com esse perfil, o incremento de pacientes tem sido apenas nas linhas de tratamento subsequentes (natalizumabe e fingolimode), ficando estável o número de pacientes atendidos em primeira linha.

A taxa de incorporação da teriflunomida foi estimada em dois cenários. No primeiro cenário, considerado moderado, aplicou-se a média do Market-share verificado em outros países. No cenário alternativo, os valores foram estimados para uma taxa de incorporação alta, considerando o dobro da média utilizada no cenário 1. A distribuição dos pacientes elegíveis nos dois cenários está representada nas Figuras 4 e 5.



	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Betainterferona 1A 30 mcg (Avonex)	25,6%	24,6%	23,7%	22,8%	22,4%
Betainterferona 1A 22 mcg (Rebif)	8,1%	7,8%	7,6%	7,5%	7,4%
Betainterferona 1A 44 mcg (Rebif)	20,3%	20,0%	19,8%	19,5%	19,4%
Betainterferona 1B (Betaferon)	12,4%	12,0%	11,8%	11,6%	11,4%
Acetato de Glatirâmer 20mg/ml (Copaxone)	28,7%	28,4%	28,2%	28,1%	28,0%
Teriflunomida (Aubagio)	4,9%	7,2%	8,9%	10,5%	11,4%

FIGURA 4 - DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS ENTRE OS TRATAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR CONSIDERANDO UMA INCORPORAÇÃO MODERADA DA TERIFLUNOMIDA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

	Ano 1	Ano 2	Ano 3	Ano 4	Ano 5
Betainterferona 1A 30 mcg (Avonex)	24,8%	23,9%	23,2%	22,5%	22,2%
Betainterferona 1A 22 mcg (Rebif)	7,1%	6,3%	5,6%	5,1%	4,8%
Betainterferona 1A 44 mcg (Rebif)	20,9%	20,0%	19,2%	18,6%	18,2%
Betainterferona 1B (Betaferon)	12,3%	11,4%	10,8%	10,2%	9,8%
Acetato de Glatirâmer 20mg/ml (Copaxone)	24,9%	24,0%	23,4%	22,6%	22,2%
Teriflunomida (Aubagio)	10,0%	14,4%	17,8%	21,0%	22,8%

FIGURA 5 - DISTRIBUIÇÃO DE PACIENTES ELEGÍVEIS ENTRE OS TRATAMENTOS DE PRIMEIRA LINHA PARA EMRR CONSIDERANDO UMA INCORPORAÇÃO ALTA DA TERIFLUNOMIDA. FONTE: SANOFI-GENZYME, 2016.

De acordo com o demandante, o cenário atual, sem a incorporação da teriflunomida, representaria um impacto orçamentário de R\$ 1.343.066.934 em 5 anos. No primeiro cenário, de incorporação moderada, o impacto total passaria a ser de R\$ 1.351.247.137, resultando em um incremento de **R\$ 8.180.202**, ou **0,61%**, em 5 anos. No cenário de incorporação mais agressiva, o impacto total seria de R\$ 1.376.868.738, com impacto orçamentário incremental de **R\$ 33.801.803**, ou **2,52%** de aumento em relação ao cenário atual. Outras fontes de incerteza nesse modelo, como os parâmetros para determinação da população alvo e o preço das outras opções terapêuticas concorrentes, não foram avaliadas em análise de sensibilidade ou de cenários.

Entretanto, não ficou clara a linha de cuidado dos pacientes nessa nova primeira linha de tratamento. No PCDT atual, todos os pacientes devem necessariamente receber uma betainterferona e glatirâmer antes de estarem elegíveis para natalizumabe ou fingolimode. Com a inserção de mais uma opção terapêutica em primeira linha, questiona-se se a teriflunomida poderia ser indicada aos pacientes falhados tanto a betainterferona quanto ao glatirâmer, se apenas após falha a um deles, ou apenas como primeira opção aos pacientes virgens de tratamento e não após qualquer falha. Esses cenários implicam em diferentes estimativas da população alvo e, conseqüentemente, podem representar impacto orçamentário significativo para o SUS.



7. AVALIAÇÃO POR OUTRAS AGÊNCIAS DE ATS

A teriflunomida para EMRR já foi avaliada por agências de ATS do Reino Unido (NICE e SMC), Canadá (CADTH), Austrália (PBAC) e Alemanha (IQWiG).

A avaliação técnica conduzida pelo NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*) foi publicada em janeiro de 2014 (20). Os autores também consideraram que o estudo TENERE não teria poder estatístico suficiente para detectar diferenças significativas em qualquer dos desfechos. Apesar disso, o fabricante afirmou não se tratar de um estudo de não-inferioridade ou de equivalência. Dessa forma, interpretou-se que o estudo foi desenhado apenas para demonstrar o benefício da administração oral sobre a injetável, e não para comparar a efetividade entre os medicamentos. Além disso, por ser um estudo aberto, o NICE considerou que as diferentes formas de apresentação das intervenções podem ter impactado nos desfechos relatados pelos pacientes.

Concluiu-se que a efetividade da teriflunomida comparada a betainterferona 1a SC permanece não esclarecida. Entretanto, o comitê considerou a facilidade da apresentação oral e a negociação de preço com o fabricante, resultando em desconto, de caráter confidencial. Com essa negociação o gestor considerou que o impacto orçamentário não incorreria em sobrecarga para o sistema de saúde (NHS) e, com isso, recomendou sua utilização (20). A mesma recomendação foi compartilhada pelo SMC (*Scottish Medicines Consortium*), responsável pela recomendação dirigida ao NHS/Escócia, também mediante negociação de preço (21).

A avaliação do CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*) em outubro de 2014, para a mesma indicação desta solicitação, ressaltou que o estudo TENERE não foi desenhado para testar equivalência ou não-inferioridade, portanto essas alegações não podem ser inferidas a partir de um resultado não significativo. A falta de mascaramento também foi motivo de reserva pela agência canadense, assim como as diferenças entre os grupos no início do acompanhamento. Considerou-se ainda que as diferenças em relação a interrupção dos tratamentos no estudo podem ter enviesado o resultado (22). Destaca-se que a decisão de cobertura de medicamentos naquele país depende de cada província, mediante negociação individual de preço, e não de forma uniforme para toda a população.

Na Austrália, o PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*) emitiu parecer em julho de 2013 sobre a teriflunomida para EMRR. A avaliação considerou todas as limitações metodológicas já descritas, mas concluiu que a teriflunomida apresentou efetividade



comparativa suficiente para atestar similaridade à betainterferona e, com isso, assumiu o resultado de não-inferioridade. Da mesma forma, para segurança e tolerabilidade foi considerado que os efeitos da teriflunomida são diferentes, mas não inferiores à betainterferona. Diante da incerteza quanto ao número de pessoas elegíveis e à taxa de difusão da tecnologia, a agência concordou com um esquema de risco compartilhado. Teriflunomida é subsidiada para a população como alternativa a qualquer outra medicação para EMRR já disponíveis, mediante protocolização e autorização prévia (23).

A avaliação da agência alemã IQWiG (*Institute for Quality and Efficiency in Health Care*) também considerou apenas o estudo TENERE, cujos desfechos foram avaliados como de alto risco de viés devido à ausência de mascaramento aliada ao componente subjetivo das avaliações relatadas pelos pacientes. Consideraram que os resultados, com baixa precisão e incluindo o efeito nulo, não descartam inclusive a inferioridade da teriflunomida frente à betainterferona. Em relação à qualidade de vida e eventos adversos, a agência considerou que não ficou comprovado efeito superior ou inferior da teriflunomida. Por fim, concluíram que a teriflunomida não comprovou benefício adicional em relação às terapias já disponíveis, não sendo possível sequer a indicação de um possível nicho de pacientes que possa se beneficiar com essa intervenção (24). A agência alemã é um instituto independente que produz relatórios de avaliação sobre as vantagens e desvantagens de tecnologias em saúde, a fim de subsidiar decisões bem informadas. Sua avaliação, entretanto, não vincula qualquer decisão clínica e pode ou não ser acatada pelo sistema de saúde.



8. MONITORAMENTO DO HORIZONTE TECNOLÓGICO

Alguns medicamentos estão em fase de desenvolvimento para o tratamento da Esclerose múltipla. Essas novas tecnologias ainda não tiveram seu registro aprovado pela Anvisa para essa indicação, com exceção do Alentuzumabe aprovado recentemente. Já o medicamento Fampridina é indicado para a melhora da habilidade de caminhar (marcha) de pacientes com Esclerose múltipla e foi aprovado em 2013 pela Anvisa. As alternativas terapêuticas para Esclerose múltipla identificadas no horizonte tecnológico em novembro de 2016 estão apresentadas no QUADRO 7.

QUADRO 7 - MEDICAMENTOS POTENCIAIS PARA ESCLEROSE MÚLTIPLA.

Princípio ativo	Mecanismo de ação	Indicação	Via de administração	Estudos de eficácia	Registro sanitário
Alentuzumabe (Lemtrada®)	Anticorpo monoclonal humanizado	Formas recorrentes de EM	Infusão Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	FDA (2001), EMA (2013), Anvisa (2015)
Cladribine	Inibidor da adenosina-deaminase	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 concluída	-
Daclizumabe (Zinbryta®)	Anticorpo bloqueador do receptor da interleucina-2	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída	FDA (2016), EMA (2016)
Fumarato de Diroximel (ALKS-8700)	Não está claro.	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Laquinimode	Imunomodulador ativo do SNC	EM remitente-recorrente e progressiva	Via oral	Fase 3 concluída	-
Masitinibe	Inibidor seletivo da tirosina quinase	EM progressiva	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Ocrelizumabe	Anticorpo monoclonal humanizado	Formas recorrentes de EM e progressiva primária	Intravenosa	Fase 3 em andamento	-
Ofatumumabe	Inibidor do antígeno CD20 linfócito-B	EM remitente-recorrente	Subcutâneo	Fase 3 em andamento	-
Ozanimode (RPC1063)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	Formas recorrentes de EM	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Peginterferon beta-1a (Plegridy®)	Não está bem estabelecido o mecanismo de ação das interferonas	Formas recorrentes de EM	Intravenosa	Fase 3 concluída Fase 4 em andamento	FDA (2014), EMA (2014)



Ponesimode (ACT-128800)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	EM remitente-recorrente	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Rituximabe	Anticorpo monoclonal humano	EM remitente-recorrente	Intravenosa	Fase 2/3 concluída	-
Siponimode (BAF312)	Agonista específico dos receptores de fosfato esfingosina-1	EM progressiva secundária	Via oral	Fase 3 em andamento	-
Fampridina ou Dalfampridine (Fampyra®, Ampyra®)	Inibidor dos canais de potássio	Melhora da marcha/habilidade de caminhar em pacientes com EM.	Via oral	Fase 3 concluída	FDA (2010), EMA (2011), Anvisa (2013)

FONTES: Cortellis™ da Thomson Reuters; www.clinicaltrials.gov; www.fda.gov; www.ema.europa.eu; www.anvisa.gov.br; GOLDENBERG (2012).

É possível observar um grande número de medicamentos com potencial para entrada no mercado brasileiro, principalmente para a forma remitente recorrente da EM (como a demanda atual), mas também para as formas progressivas ainda não contempladas no atual PCDT. Dentre elas, oito medicamentos apresentam via de administração oral.

9. IMPLEMENTAÇÃO

Caso a teriflunomida para EMRR seja incorporada ao SUS, as responsabilidades pela sua aquisição e financiamento deverão ser pactuadas no âmbito da Comissão Intergestores Tripartite (CIT), respeitando-se a manutenção do equilíbrio financeiro entre as esferas de gestão do SUS e a garantia da linha de cuidado da doença. Nesse caso, as áreas responsáveis pela atenção ao paciente com EMRR terão prazo máximo de cento e oitenta dias para efetivar sua oferta no SUS, de acordo com o artigo 25 do Decreto nº 7.646, de 21 de dezembro de 2011.

10. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A evidência atualmente disponível sobre a eficácia e segurança da teriflunomida comparada às atuais opções de primeira linha para EMRR é baseada em um estudo aberto de comparação direta, com a betainterferona 1a SC, e dois outros estudos de comparação



indireta. Com os resultados disponíveis não é possível estimar com precisão o efeito da teriflunomida, seja ele positivo ou negativo.

Assumindo uma similaridade de efeito, inclusive para a conveniência da apresentação oral, a teriflunomida poderia ser considerada custo efetiva para a incorporação pelo SUS somente no cenário de equiparação ao menor custo do tratamento anual entre as opções já oferecidas. Ressalta-se, entretanto, que a população alvo desta solicitação de incorporação (pacientes com EM RR na 1ª etapa de tratamento ou terapia de plataforma onde se encontram as betainterferonas e o glatiramer) não está claramente quantificada e, portanto, as estimativas de impacto orçamentário permanecem incertas.

Deve-se considerar ainda a ampla gama de novas opções terapêuticas no horizonte tecnológico para entrada no mercado brasileiro com indicação de tratamento para esclerose múltipla.

11.RECOMENDAÇÃO DA CONITEC

Os membros do Plenário da CONITEC, em sua 51ª reunião ordinária recomendaram que a matéria fosse enviada à Consulta Pública com manifestação preliminar contrária à incorporação. Considerou-se que há apenas um estudo de comparação direta disponível entre a teriflunomida e medicamentos ativos disponibilizados atualmente pelo SUS. O estudo apresenta importantes limitações metodológicas e ausência de poder estatístico para identificar superioridade, inferioridade ou equivalência entre as intervenções.

Ainda que se considerasse o cenário benévolo da equivalência de eficácia entre os medicamentos da terapia de plataforma, seria necessário ajuste de preço por parte do demandante, a fim de manter a coerência competitiva pretendida. Ademais, faz-se necessário esclarecer que sobre o preço proposto ainda incidirá o valor referente aos impostos.

12.CONULTA PÚBLICA

A Consulta Pública nº 01/2017 sobre o relatório de recomendação da CONITEC “Teriflunomida para primeira linha de tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente” foi realizada entre os dias 20 de janeiro e 08 de fevereiro de 2017. Foram recebidas 863 contribuições, sendo 56 pelo formulário para contribuições técnico-científicas e 807 pelo formulário para contribuições sobre experiência ou opinião de pacientes, familiares, amigos ou cuidadores de pacientes, profissionais de saúde ou pessoas interessadas no tema. Foram



consideradas apenas as contribuições encaminhadas no período estipulado e por meio do site da CONITEC, em formulário próprio.

Os dois formulários de consulta pública disponíveis são igualmente iniciados por uma seção de caracterização do participante. O formulário para contribuições sobre experiência ou opinião apresenta, na seção seguinte, três blocos de perguntas com o objetivo de conhecer a opinião do participante sobre: (1) a recomendação inicial da CONITEC, (2) a experiência prévia com o medicamento em análise e (3) a experiência prévia com outros medicamentos indicados para a condição clínica em questão.

A segunda parte do formulário para contribuições técnico-científicas é estruturada em cinco blocos de perguntas sobre o relatório técnico disponibilizado: (1) as evidências clínicas, (2) a avaliação econômica, (3) o impacto orçamentário, (4) a recomendação inicial da CONITEC, e (5) outros aspectos além dos citados.

As características dos participantes foram quantificadas, agrupadas e estratificadas de acordo com o formulário de origem. As contribuições foram qualitativamente avaliadas, considerando as seguintes etapas: a) leitura de todas as contribuições, b) identificação das ideias centrais, c) categorização das unidades de significado e d) discussão acerca da contribuição. Algumas contribuições foram transcritas no corpo desta seção por serem exemplificativas das unidades de significado. A seguir, é apresentado um resumo da análise das contribuições recebidas. O conteúdo integral das contribuições se encontra disponível no portal de participação social da Conitec (conitec.gov.br).

12.1. Contribuições sobre experiência ou opinião

Foram recebidas 807 contribuições sobre experiência com a tecnologia ou opinião sobre a sua incorporação. Dentre as contribuições, houve participação de 14 instituições identificadas como pessoa jurídica, sendo 12 de representantes de pacientes, 1 instituição de saúde e 1 sociedade médica. As associações de pacientes representaram quatro estados brasileiros, exceto o Norte. Todas as contribuições de pessoas jurídicas discordaram da recomendação inicial da CONITEC. A descrição das pessoas jurídicas que participaram da consulta pública está presente no Quadro 8.

QUADRO 8 - DESCRIÇÃO DAS PESSOAS JURÍDICAS QUE PARTICIPARAM DA CONSULTA PÚBLICA Nº 01/2017.

Nome	Classificação	Estado
Associação de pacientes com esclerose múltipla	Grupos/associação/organização	São Paulo



do Grande ABC e região	de pacientes	
Movimento dos portadores de esclerose Múltipla (MOPEM)	Grupos/associação/organização de pacientes	São Paulo
Associação Maria Vitoria_Raro é Ser Igual (AMAVI)	Grupos/associação/organização de pacientes	Distrito Federal
Associação Gaúcha dos Portadores de Esclerose Múltipla	Grupos/associação/organização de pacientes	Rio Grande do Sul
Associação Catarinense de Doenças Raras (ACDR)	Grupos/associação/organização de pacientes	Santa Catarina
Assoc. de Pacientes de Esclerose Múltipla do Estado do RJ	Grupos/associação/organização de pacientes	Rio de Janeiro
Associação Brasileira de Esclerose Múltipla	Grupos/associação/organização de pacientes	São Paulo
Grupo de Esclerose Múltipla de Campinas e Região	Grupos/associação/organização de pacientes	São Paulo
Associação de Apoio aos Portadores de Esclerose Múltipla da Grande Florianópolis	Grupos/associação/organização de pacientes	Santa Catarina
Associação de Amigos e Portadores de Esclerose Múltipla	Grupos/associação/organização de pacientes	Minas Gerais
Clínica Assistencial Integrada LTDA	Instituição de saúde	Rio de Janeiro
Associação Goiana de Esclerose Múltipla Nacional	Grupos/associação/organização de pacientes	Goiás
Associação dos Pacientes Renais do Ceará e Doenças Raras	Grupos/associação/organização de pacientes	Ceará
Comitê Brasileiro de Tratamento e Pesquisa em Esclerose Múltipla (BCTRIMS)	Sociedade médica	São Paulo

Dentre as contribuições de pessoas físicas, houve predomínio de participação de pacientes e seus cuidadores, mulheres, autodeclarados brancos, entre 25 e 59 anos e provenientes das regiões sul e sudeste. O perfil dos participantes está apresentado na TABELA 4.

TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS DOS PARTICIPANTES DA CONSULTA PÚBLICA Nº 25 POR MEIO DO FORMULÁRIO DE EXPERIÊNCIA OU OPINIÃO.

Característica	Número absoluto (%)
Paciente	302 (38)
Familiar, amigo ou cuidador de paciente	296 (37)
Profissional de saúde	101 (13)
Interessado no tema	94 (12)
Sexo	
<i>Feminino</i>	542 (68)
<i>Masculino</i>	251 (32)
Cor ou Etnia	
<i>Amarelo</i>	9 (1)
<i>Branco</i>	645 (81)
<i>Indígena</i>	2 (0)



<i>Pardo</i>	110 (14)
<i>Preto</i>	27 (3)
Faixa etária	
<i>Menor de 18 anos</i>	5 (1)
<i>18 a 24 anos</i>	44 (6)
<i>25 a 39 anos</i>	388 (49)
<i>40 a 59 anos</i>	287 (36)
<i>60 anos ou mais</i>	69 (9)
Regiões brasileiras	
<i>Norte</i>	13 (2)
<i>Nordeste</i>	58 (7)
<i>Sul</i>	247 (31)
<i>Sudeste</i>	420 (52)
<i>Centro-oeste</i>	69 (9)

Apesar de 61 participantes terem selecionado a opção de “Concordo total/parcialmente da recomendação inicial da CONITEC”, não houve apresentação de conteúdo que confirme a opinião desfavorável à incorporação da teriflunomida para EMRR. Ou seja, não foram enviadas contribuições de acordo com a recomendação inicial da CONITEC de não incorporação.

As experiências profissionais e pessoais revelaram aspectos positivos e negativos do uso da teriflunomida para EMRR. Os efeitos positivos incluíram: maior adesão, tolerabilidade, controle adequado dos surtos e progressão da doença, e possibilidade de *washout*ⁱⁱⁱ. A facilidade do uso oral e sem necessidade de manutenção refrigerada, como seus comparadores, foi especialmente defendida em situações de dificuldades cognitivas dos pacientes, necessidade de deslocamentos e situações de risco social ou ausência de estrutura para o armazenamento adequado dos outros medicamentos, garantindo maior autonomia e qualidade de vida aos pacientes.

Dentre os efeitos negativos, foram relatados, em ordem de maior frequência: queda de cabelo transitória, incompatibilidade com a gestação, alterações gastrointestinais e pico hipertensivo no início do tratamento.

Apresenta-se a seguir exemplos de relatos e opiniões com experiência com a teriflunomida.

ⁱⁱⁱ Possibilidade de eliminação rápida do medicamento após interrupção do tratamento.



“Teriflunomida tem um mecanismo de ação diferente das outras drogas do protocolo de tratamento da esclerose múltipla. Tem eficácia como os injetáveis tem e um perfil de tolerabilidade melhor, com bons resultados em segurança em longo prazo. Não é uma medicação cara, é fácil de usar, os efeitos colaterais de início de tratamento são leves e transitórios. A linfopenia causada pela medicação não oferece riscos. Sabendo fazer uso desta medicação, o médico tem em seu arsenal uma nova e boa opção terapêutica.”

“Sou neurologista com experiência no tratamento da Esclerose Múltipla e tenho 6 pacientes em uso de teriflunomida com boa resposta ao tratamento. Considero que a eficácia da teriflunomida é semelhante ao glatiramer e ao interferon porém com via de administração mais cômoda e com menos efeitos colaterais principalmente no tocante à local de infusão.”

“A minha experiência como profissional fisioterapeuta com paciente usuários teriflunomida tem sido positiva pois usuários que com medicações anteriores ainda tinham surtos da doença com maior frequência., Hoje não mais estão desencadeando surtos como melhoram em suas funções motoras, cognitivas, bem estar geral e o melhor sem os efeitos colaterais das medicações injetáveis usadas anteriormente com.o febre, calafrios, mal estar e com a necessidade de terceiros para fazer as aplicações semanalmente. Hoje, com teriflunomida, os pacientes tem autonomia total para continuidade e adesão do seu tratamento.”

“Tenho pacientes em uso de Teriflunomida e que estão estáveis da doença, sem efeitos colaterais indesejáveis, muito adaptados à medicação e sem surtos clínicos ou progressão da doença.”

“Sabemos hoje por múltiplos trabalhos científicos que quanto mais cedo o tratamento da EM, melhor para o paciente a longo prazo. Apesar de benefício semelhantes aos interferons e glatiramer, a incorporação de uma nova droga, especialmente oral, pode fazer com que um número maior de pacientes sejam tratados. Além disso, a atual análise não levou em consideração os custos de uso de seringas e injetáveis, assim como o lixo que isso gera. A negação constante de incorporação de novas drogas ao protocolo de tratamento da EM apenas retarda o tratamento precoce e força os médicos a usarem medicações menos eficazes primeiro, e não leva em consideração a gravidade e particularidades de cada paciente.”

“Para formas mais leves e com baixa aderência do paciente poderia ser uma droga a ser considerada.”

“A Teriflunomida como opção para a primeira linha de tratamento da esclerose múltipla preenche uma lacuna muito específica: pacientes que não toleram injetáveis e com fobia de agulhas. Temos uma parcela de pacientes com estas características, que por falta de opção, são submetidos a tratamentos injetáveis com claro prejuízo na qualidade de vida. De acordo com o perfil e características do paciente a Teriflunomida poderia ser a melhor escolha.”

“Trata-se de medicação oral com bom controle de surtos e inflamação no Sistema Nervoso Central, portanto eficaz na prevenção de sequelas relacionadas a surtos da doença. Além do



fato de ser uma medicação oral, fácil de ser usada, armazenada e no interior do Brasil, onde energia elétrica nem sempre está disponível o tempo todo, sem problemas de armazenar. Em caso de viagens do paciente, não há problemas em levar e continuar usar o medicamento. Sendo assim, trata-se de medicação com menor impacto negativo nas atividades diárias dos pacientes.”

“Muitos pacientes não toleram as drogas injetáveis devido à agulha, diminuindo a aderência!”

“Como farmacêutica vejo as terapias orais como as de excelência para o tratamento dos pacientes visto que a medicação em questão é tão eficaz quanto os injetáveis disponíveis no protocolo atual.”

12.2. Contribuições técnico-científicas

Das 56 contribuições recebidas por meio do formulário técnico-científico, 46 foram excluídas por abordarem tema diferente ao da consulta pública, ou por serem relatos de experiência ou opinião que não agregaram mais informações em relação às obtidas por meio do formulário correto. Argumentações sem indicação direta de evidência científica que as subsidiem foram consideradas como relatos de experiência ou opinião e, portanto, não foram consideradas como contribuições técnico-científicas.

Das 10 contribuições incluídas na análise técnico-científica, 7 foram de profissionais de saúde, 1 de interessado no tema e 2 foram de pessoas jurídicas (Associação Brasileira de Ozonioterapia e Genzyme do Brasil Ltda, esta como empresa fabricante da tecnologia em avaliação). A Associação Brasileira de Ozonioterapia expressou estar de acordo com a recomendação inicial da CONITEC de não incluir a teriflunomida para primeira linha de tratamento da EMRR.

– Evidência Clínica

As argumentações técnico-científicas sobre a evidência clínica apresentada no relatório preliminar foram baseadas em três fundamentos principais, explorados a seguir.

Evidência de não inferioridade comparada às opções de primeira linha

Além da defesa por parte de alguns participantes de que os estudos disponíveis já seriam suficientes para comprovar que a teriflunomida seria tão eficaz quanto as demais opções de primeira linha, a empresa produtora do medicamento apresentou contribuição em que esclarece que o estudo TENERE, de comparação entre teriflunomida (14 mg, uma vez ao



dia) e betainterferona 1a SC (Rebif®) (até 44 mcg, três vezes por semana), foi desenhado e conduzido como um estudo de não-inferioridade.

“Os estudos de não-inferioridade representam uma metodologia adequada e útil, tendo o objetivo de mostrar que apesar do tratamento novo não apresentar vantagem teórica que suporte uma hipótese de maior eficácia, o novo pode ser preferido devido a outras vantagens, como por exemplo, maior praticidade na administração do tratamento ou apresentar determinado perfil de eventos adversos. O tratamento novo pode ser justificado mesmo quando se observa certa margem de inferioridade, uma margem que pode ser compensada por outras vantagens. O termo não-inferioridade significa que não é suficientemente inferior para anular a vantagem prática do novo tratamento. No caso da comparação entre teriflunomida e interferon beta 1a, a vantagem da administração via oral em dose única diária, a facilidade do manejo da droga, como, por exemplo, não necessitar de refrigeração, a satisfação global do paciente, e a ocorrência de menores taxas de eventos adversos como o sintoma flu-like, podem compensar.(...) Em conclusão, observamos que o estudo TENERE apresenta: a) pontos padrões de um estudo de não-inferioridade ($\alpha = 0,025$, análises ajustadas, análise ITT com diferenças no baseline); b) vantagens com o uso da teriflunomida como via de administração, facilidade no manejo da droga, eventos adversos conhecidos e manejáveis e, maior satisfação global do paciente; e c) similar eficácia em relação a taxa de recaída anual entre a teriflunomida e o interferon beta-1a . Dessa forma, os benefícios marginais do uso da teriflunomida para esclerose múltipla são justificáveis.”

Recomendação favorável nas diretrizes da Academia Brasileira de Neurologia

A Academia Brasileira de Neurologia (ABN) publicou em janeiro de 2017 uma diretriz clínica de orientação para o tratamento da EM no Brasil baseando-se em diretrizes internacionais e revisões sistemáticas (25). Reproduzem-se as considerações da ABN sobre a utilização da teriflunomida em primeira linha, conforme publicação original em inglês:

“Among the oral drugs available, teriflunomide can be used as first-line therapy if there are no formal contraindications for its use (patients who might become pregnant within the short or medium term). Teriflunomide presents a high level of evidence regarding control of relapses and lesions on MRI, and its efficacy is considered to be similar to that of the injectable immunomodulatory drugs. Teriflunomide presents risks of adverse events that need to be continuously monitored, such as alterations to liver enzyme levels and lymphopenia. Other effects limit use of this drug, such as telogenous efflux .”

Aprovação de registro pela ANVISA



A avaliação conduzida pela CONITEC foi questionada diante da dita inconsistência entre as decisões de registro sanitário, concedidas pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) e as recomendações de incorporação no rol de medicamentos do SUS.

“A análise conduzida pela Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias (CONITEC), relativamente à adequação de incorporação do fármaco Teriflunomida ao portfólio de medicamentos, dispensados pelos órgãos de saúde governamentais, aborda as possíveis vantagens e desvantagens existentes, de um ponto de eficácia terapêutica, perfil de segurança, e mesmo farmacoeconômico. Desconsidera a essência básica da adequação farmacológica, que seria a aprovação pela Agência Nacional de Vigilância Farmacêutica (ANVISA), que é o órgão de direito, para decidir, e que já aprovou o fármaco (teriflunomida), sem restringir quanto a escalonamento (1ª linha, ou outra) de utilização.”

– **Avaliação Econômica e Análise de impacto orçamentário**

Escolha do comparador para análise de custo-minimização

De acordo com o demandante, a escolha da betainterferona 1a SC (Rebif®) como comparador para a análise de custo-minimização justifica-se pelo fato de que o único estudo clínico de comparação direta da teriflunomida com comparador ativo tenha sido conduzido com este comparador.

“Na análise de custo-minimização, e relatado que o custo anual de tratamento de teriflunomida não deve ser maior que o de betainterferona-1b, entretanto, a evidencia direta de comparação de teriflunomida com um ativo do estudo clínico head-to-head de teriflunomida é com o medicamento betainterferona 1a 44mcg (estudo TENERE), considerado padrão ouro para estudos comparativos de EM.”

Nova proposta de preço para a teriflunomida

A Sanofi-Genzyme apresentou ainda nova proposta de preço para incorporação:

“(...) o preço da apresentação de teriflunomida (Aubagio®) c/30 comprimidos passa de R\$ 2.118,60 para R\$ 1.943,70 (total de 63% de desconto do medicamento em relação ao Preço Fábrica ICMS 18%). Com esse preço, o custo de tratamento de teriflunomida passa a ser o mesmo de betainterferona 1a 44 mcg (produto Bio-manguinhos), com o preço atualizado segundo o relatório de recomendação publicado pela CONITEC recentemente.”

Com a nova proposta de preço, o custo atual do tratamento com a teriflunomida seria de R\$ 23.648,35.



QUADRO 9 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR, DE ACORDO COM A ÚLTIMA NEGOCIAÇÃO DE PREÇO DO MS E NOVA PROPOSTA DE PREÇO DE INCORPORAÇÃO APRESENTADO PELO DEMANDANTE.

Medicamento	Fornecedor	Valor Unitário (R\$)	Unidades anuais (por paciente)	Valor anual (por paciente)
Betainterferona 1A 6.000.000UI (22 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 134,27	156	R\$ 20.946,12
Betainterferona 1A 12.000.000UI (44 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 151,60	156	R\$ 23.649,60
Betainterferona 1B 9.600.000UI (300 mcg)	Bayer	R\$ 83,26	183	R\$ 15.236,58
Glatirâmer 20mg/mL	Teva	R\$ 54,34	365	R\$ 19.834,10
Teriflunomida 14 mg	Sanofi-Genzyme	R\$ 64,79	365	R\$ 23.648,35

Considerar valores desonerados de impostos para todos os medicamentos em comparação

O demandante apresentou ainda um comparativo de preços entre os medicamentos disponibilizados em primeira linha com um cenário de desoneração de de PIS&CONFINS.

“(...) o cenário base de impacto orçamentário foi calculado a partir dos preços de teriflunomida onerado, incluindo 18% de ICMS e 12% de PIS&COFINS, enquanto os preços de seus comparadores estão 100% desonerados de impostos. Desta forma, essa discrepância tributária gera um benefício competitivo para os concorrentes sem gerar um benefício à empresa detentora do medicamento. Se considerarmos a desoneração de impostos para teriflunomida (lista positiva – PIS/COFINS - e Convênio 87/02), o preço do comprimido do produto passa de R\$ 64,79 para R\$ 45,353. A partir deste preço, teriflunomida se torna um dos medicamentos com o menor custo de tratamento quando comparado a acetato de glatirâmer e betainterferonas.”

QUADRO 10 - COMPARAÇÃO DE CUSTOS COM A PRIMEIRA LINHA DE TRATAMENTO DA EMRR, DE ACORDO COM A ÚLTIMA NEGOCIAÇÃO DE PREÇO DO MS E CENÁRIO DE DESONERAÇÃO DE IMPOSTOS PIS&CONFINS PARA A TERIFLUNOMIDA.

Medicamento	Fornecedor	Valor Unitário (R\$)	Unidades anuais (por paciente)	Valor anual (por paciente)
Betainterferona 1A 6.000.000UI (22 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 134,27	156	R\$ 20.946,12
Betainterferona 1A 12.000.000UI (44 mcg)	Bio-manguinhos	R\$ 151,60	156	R\$ 23.649,60
Betainterferona 1B 9.600.000UI (300 mcg)	Bayer	R\$ 83,26	183	R\$ 15.236,58
Glatirâmer 20mg/mL	Teva	R\$ 54,34	365	R\$ 19.834,10
Teriflunomida 14 mg	Sanofi-Genzyme	R\$ 45,353	365	R\$ 16.553,85

População-alvo para estimativa de impacto orçamentário



A Secretaria-Executiva da CONITEC questionou inicialmente sobre a ordem de utilização dos medicamentos de primeira linha, caso houvesse a incorporação da teriflunomida, uma vez que representaria impacto nas estimativas de impacto orçamentário. De acordo com a contribuição encaminhada pelo demandante, a teriflunomida configuraria-se como mais uma opção de troca após betainterferonas e glatirâmer, podendo ser utilizada tanto em pacientes virgens de tratamento quanto após falha terapêutica a qualquer das outras opções disponíveis. Todos os pacientes com EMRR teriam, portanto, três opções medicamentosas antes de progredirem para a linha de tratamento subsequente.

– **Outras contribuições**

Reproduz-se a posição da empresa Sanofi-Genzyme apresentada na contribuição à Consulta Pública.

“Dada a relevância do custo de tratamento e impacto orçamentário da incorporação da teriflunomida no sistema federal, a empresa se coloca à disposição para uma reunião com o intuito de buscar oportunidades para encontrarmos uma remuneração adequada ao medicamento que garanta a sustentabilidade da empresa e principalmente que faça parte de uma equação que traga ganhos para todos, especialmente para o paciente e para o governo brasileiro.”

12.3. Avaliação global das contribuições

Após apreciação das contribuições encaminhadas pela Consulta Pública e novas análises realizadas, sobretudo, em relação a não inferioridade da teriflunomida em comparação aos medicamentos betainterferona e acetato de glatirâmer e nova proposta de preço compatível com estes comparadores, o Plenário da CONITEC entendeu que houve argumentação suficiente para alterar sua recomendação inicial.



13.DELIBERAÇÃO FINAL

Os membros da CONITEC presentes na 53ª reunião do plenário, no dia 09/03/2017, deliberaram por unanimidade recomendar a incorporação da teriflunomida para pacientes com esclerose múltipla, condicionado à atualização do PCDT e negociação de preço com o fabricante.

Foi assinado o registro de deliberação 241/2017.

14.DECISÃO

PORTARIA Nº 19, DE 19 DE ABRIL DE 2017

Torna pública a decisão de incorporar a teriflunomida para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

O SECRETÁRIO DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS DO MINISTÉRIO DA SAÚDE, no uso de suas atribuições legais e com base nos termos dos art. 20 e art. 23 do Decreto 7.646, de 21 de dezembro de 2011, resolve:

Art. 1º Fica incorporada a teriflunomida para o tratamento da esclerose múltipla remitente recorrente, no âmbito do Sistema Único de Saúde - SUS.

Art. 2º O relatório de recomendação da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) sobre essa tecnologia estará disponível no endereço eletrônico: <http://conitec.gov.br/>.

Art. 3º Esta Portaria entra em vigor na data de sua publicação.

MARCO ANTONIO DE ARAUJO FIREMAN

Publicada no DOU Nº 77, do dia 24 de abril de 2017, seção 2, pág. 57.



15.REFERÊNCIAS

1. Browne P, Chandraratna D, Angood C, Tremlett H, Baker C, Taylor B V., et al. Atlas of Multiple Sclerosis 2013: A growing global problem with widespread inequity. *Neurology* [Internet]. 2014;83(11):1022–4. Available from: <http://www.neurology.org/content/83/11/1022>
2. NICE. Multiple sclerosis in adults: management. NICE Clin Guidel CG186 [Internet]. 2014;(October):20–2. Available from: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-recommendations#modifiable-risk-factors-for-relapse-or-progression-of-ms>
3. Brasil. Ministério da Saúde. Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas (PCDT) - Esclerose Múltipla. 2015.
4. Da Gama Pereira ABCN, Sampaio Lacativa MC, Da Costa Pereira FFC, Papais Alvarenga RM. Prevalence of multiple sclerosis in Brazil: A systematic review. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2015;4(6):572–9. Available from: <http://www.scopus.com/inward/record.url?eid=2-s2.0-84947589472&partnerID=40&md5=32179d9b6cb57a2a79bf278671c8228a>
5. ABEM. O que é Esclerose Múltipla? [Internet]. 2016 [cited 2010 Jun 20]. Available from: <http://abem.org.br/esclerose/o-que-e-esclerose-multipla/>
6. SANOFI-GENZYME. Bula profissional Aubagio. 2015. p. 1–23.
7. Vermersch P, Czlonkowska A, Grimaldi LME, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014 May;20(6):705–16.
8. Confavreux C, O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Olsson TP, et al. Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2014 Mar;13(3):247–56.
9. Miller AE, Macdonell R, Comi G, Freedman MS, Kappos L, Maurer M, et al. Teriflunomide reduces relapses with sequelae and relapses leading to hospitalizations: results from the TOWER study. *J Neurol*. 2014 Sep;261(9):1781–8.
10. O'Connor P, Wollinsky J, Confavreux C, Comi G, Ludwig K, Olsson TP, et al. Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2011 Oct;365(14):1293–303.
11. O'Connor PW, Lublin FD, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Freedman MS, et al. Teriflunomide reduces relapse-related neurological sequelae, hospitalizations and steroid use. *J Neurol*. 2013 Oct;260(10):2472–80.
12. O'Connor P, Comi G, Freedman MS, Miller AE, Kappos L, Bouchard J-P, et al. Long-term safety and efficacy of teriflunomide: Nine-year follow-up of the randomized TEMSO study. *Neurology*. 2016 Mar;86(10):920–30.
13. Torkildsen O, Myhr KM, Bø L. Disease-modifying treatments for multiple sclerosis - a review of approved medications. *Eur J Neurol*. 2016;23:18–27.
14. Comi G, Freedman MS, Kappos L, Olsson TP, Miller AE, Wolinsky JS, et al. Pooled safety and tolerability data from four placebo-controlled teriflunomide studies and extensions. *Mult Scler Relat Disord*. 2016 Jan;5:97–104.
15. He D, Zhang C, Zhao X, Zhang Y, Dai Q, Li Y, et al. Teriflunomide for multiple sclerosis (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. *Cochrane database Syst Rev*. 2016;(3).



16. Tramacere I, Del Giovane C, Salanti G, D'Amico R, Filippini G. Immunomodulators and immunosuppressants for relapsing-remitting multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Cochrane database Syst Rev*. 2015 Sep;9(9):CD011381.
17. Fogarty E, Schmitz S, Tubridy N, Walsh C, Barry M. Comparative efficacy of disease-modifying therapies for patients with relapsing remitting multiple sclerosis: Systematic review and network meta-analysis. *Mult Scler Relat Disord* [Internet]. 2016 Sep;9:23–30. Available from: http://www.elsevier.com/wps/find/journaldescription.cws_home/725776/description#description%5Cnhttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed14&NEWS=N&AN=20160467706
18. Zagmutt FJ, Carroll CA. Meta-analysis of adverse events in recent randomized clinical trials for dimethyl fumarate, glatiramer acetate and teriflunomide for the treatment of relapsing forms of multiple sclerosis. *Int J Neurosci* [Internet]. 2015 Nov 2 [cited 2016 Nov 3];125(11):798–807. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00207454.2014.979982>
19. Atkinson MJ, Sinha A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TSQM), using a national panel study of chronic disease. *Health Qual Life Outcomes* [Internet]. 2004;2:12. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=398419&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
20. National Institute for Health and Care Excellence. Teriflunomide for treating relapsing – remitting multiple sclerosis. 2014.
21. SCOTTISH MEDICINES CONSORTIUM. Teriflunomide, 14mg, film-coated tablets (Aubagio[®]). Vol. 2014. 2014.
22. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. Teriflunomide (Aubagio) (14 mg film-coated tablet). *Common Drug Rev*. 2014;(October).
23. Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Teriflunomide, tablet, 14 mg, Aubagio. 2013.
24. Institute for Quality and Efficiency in Health Care. Teriflunomide. 2012.
25. Comini-Frota ER, Vasconcelos CCF, Mendes MF. Guideline for multiple sclerosis treatment in Brazil: Consensus from the neuroimmunology scientific department of the Brazilian academy of Neurology | Orientações para tratamento da esclerose múltipla no Brasil: Consenso do Departamento Científico de Neur. *Arq Neuropsiquiatr*. 2017;75(1):57–65.